

# CHETOACIDOSI EUGLICEMICA ASSOCIATA ALLA TERAPIA CON INIBITORI SGLT2

a cura della Dr.ssa Mariarosanna De Fina

## **Introduzione**

La chetoacidosi diabetica (DKA) è una, rara e potenzialmente fatale, crisi iperglicemica, che si manifesta in pazienti affetti da diabete mellito di tipo I (DM-I) scarsamente controllato, e in quelli con diabete di tipo II (DM-II) soggetti a stress esterni, quali infezioni, ferite o interventi chirurgici. In alcuni casi, però, la DKA, tipicamente associata a marcata iperglicemia e disidratazione, può insorgere anche con normali livelli di glicemia [1]. Tale condizione fu descritta per la prima volta da Munro nel 1973, come DKA euglicemica, che si differenzia dalla DKA classica per livelli glicemici inferiori a 300mg/L. Il deficit di insulina, l'incremento di ormoni contro-regolatori dell'insulina (cortisolo, glucagone, catecolamine, ecc) e insulino-resistenza, determinano iperglicemia, disidratazione, chetosi e squilibrio elettrolitico, tutti fenomeni alla base della fisiopatologia della DKA [2]. In letteratura sono riportati casi di DKA in pazienti trattati con inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) [3].

## **Gli inibitori SGLT2**

**I farmaci SGLT2i** sono farmaci ipoglicemizzanti orali indicati per la terapia del DM-II, che **prevengono il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale inibendo il trasportatore SGLT2** [4], responsabile del riassorbimento di circa il 90% del glucosio filtrato [5]. Attualmente risultano autorizzati, nell'Unione Europea, tre molecole: *canagliflozin*, *dapagliflozin* ed *empagliflozin* [6] (Tabella 1), commercializzati da soli o in combinazione con metformina. A differenza dell'insulina [5], bloccando l'azione del SGLT2, questi medicinali determinano una maggiore escrezione di glucosio attraverso l'urina, riducendo così i livelli di glucosio ematico [7]. L'effetto inibitorio scompare dopo circa 2 giorni dall'interruzione della somministrazione con il conseguente incremento del riassorbimento renale del glucosio e la riduzione della glicosuria. I pazienti continuano ad avere livelli di glicosuria superiori a 500mg/dL per i 9 giorni successivi all'interruzione del trattamento. Una persistente glicosuria si manifesta inoltre nei soggetti che presentano una mutazione del gene SGLT2. Canagliflozin è metabolizzato principalmente dall'enzima uridina-difosfatoglicosil-transferasi (UGT). Il polimorfismo dell'UGT, largamente descritto in letteratura, può essere implicato nel prolungamento dell'effetto ipoglicemizzante del canagliflozin [8]. La terapia farmacologica con SGLT2i determina un effetto ipoglicemizzante con ridotto rischio di ipoglicemia, quando somministrati in monoterapia [4], e relativamente ridotto rischio di sviluppare DKA euglicemica (livelli di glucosio plasmatico < 14mmol/L). **In contrapposizione con la tradizionale DKA, i farmaci SGLT2 inibitori, determinano chetoacidosi attraverso un meccanismo d'azione differente.** Essi infatti sono in grado di stimolare il rilascio di glucagone e il riassorbimento di chetoni nei tubuli renali, così da incrementare le concentrazioni di corpi

chetonici [9]. Attraverso un meccanismo ancora non noto, gli SGLT2i determinano, inoltre, un incremento cortisolo, epinefrina, insulina resistenza, lipolisi e chetogenesi.

Tabella 1. Proprietà farmacologiche dei SGLT2i						
	Via di Somministrazione	Emivita (ore)	Meccanismo d'azione Inibizione selettiva (SGLT2 vs SGLT1)	Biodisponibilità media assoluta	Cmax Tmax mediano (ore)	Metabolismo
<b>Canagliflozin</b>	Os	11-13	160 volte	65%	1-2	UGT2B4 e UGT1A9
<b>Dapagliflozin</b>	Os	12,9	>1.400 volte	78%	1	UGT1A9
<b>Empagliflozin</b>	Os	12,4	5.000 volte	86%	1,5	UGT2B7; UGT1A3; UGT1A8; UGT1A9
<b>os, orale</b> <b>UGT, glucuronosiltrasferasi</b>						

### **DKA e terapia con SGLT2i**

*Recenti evidenze, suggeriscono che la DKA euglicemica è un evento avverso che si può manifestare in individui trattati con SGLT2i.*

Nella metanalisi condotta da Erondy et al., infatti, si evidenzia come l'incidenza a manifestare DKA euglicemica in pazienti affetti da DM-II e trattati con canagliflozin sia simile a quella della popolazione generale. Sicuramente la presenza di concomitanti infezioni determina un aumento dell'incidenza di DKA, in particolare nelle donne [10]. Ciò nonostante, due note di sicurezza sono state emanate rispettivamente dall'European Medicines Agency (EMA) e dalla Food and Drug Administration (FDA) relativamente al rischio di sviluppare DKA in seguito all'uso dei SGLT2i [5]. Tali note sono state emanate sulla base di 20 (FDA) e 101 (EMA) case series.

Un'analisi retrospettiva che ha coinvolto 17.596 partecipanti, nello studio CANVAS, ha stimato una bassa incidenza di rischio nei soggetti trattati con SGLT2i, nonostante però esso sia doppio rispetto al placebo [5]. Dall'analisi dei 2500 casi di DKA, estratti dal sistema di farmacovigilanza della FDA, si evidenzia come solo 12 siano correlabili all'uso dei SGLT2i [10]. La ricerca di letteratura effettuata in PubMed ha evidenziato la

presenza di circa 30 casi di DKA euglicemica (Tabella2) in seguito a trattamento con canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin ed empagliflozin, noti alla FDA [11]. La maggior parte dei casi di DKA, riportati in pazienti con SGLT2i, ha richiesto l'ospedalizzazione [12]. Molti di questi casi, si sono verificati nei primi due mesi di trattamento; in taluni casi, immediatamente prima o nel momento stesso in cui si è verificata la DKA, i pazienti avevano manifestato disidratazione, scarsa assunzione di cibo, perdita di peso corporeo, infezioni, vomito, erano stati sottoposti ad interventi chirurgici, era stata ridotta la dose di insulina, o vi era uno scarso controllo glicemico. In un certo numero di casi, sono stati riportati aumenti moderati dei valori di glucosio o valori di glucosio al di sotto di 14mmol/l (250mg/dL), mentre in un unico caso è stata riportata ipoglicemia. Ci sono stati anche soggetti che hanno manifestato chetoacidosi, subito dopo l'interruzione dei SGLT2i [12].

Nello studio di Peters et al. sono stati evidenziati 13 episodi di DKA in 9 soggetti con livelli medi di iperglicemia o normoglicemici trattati con canagliflozin. Sette dei nove individui, con diagnosi di DM-I e trattati con SGLT2 off-label, hanno manifestato 11 episodi di DKA [4]. I rimanenti due soggetti, affetti da DM-II, hanno sviluppato DKA con livelli di glucosio ematico inferiori a 200mg/dL [4].

Hine et al. ha riportato, invece, due casi di DKA euglicemica in individui affetti da DM-II in corso di terapia con dapagliflozin.

Dalla revisione di letteratura condotta da Erodu et al. sono emersi 12 casi di DKA associati all'uso di SGLT2i in soggetti con DM-II ed in trattamento con canagliflozin. I soggetti, prevalentemente di sesso maschile (75%), erano tutti arruolati nel trial clinico CANVAS. I casi evidenziavano ulteriori fattori predisponenti il manifestarsi di DKA, quali carenza di insulina, basso introito calorico e di liquidi, malattie concomitanti, ecc. [13]. Nel 50% dei soggetti il canagliflozin era cosomministrato con terapia insulinica. Sei dei dodici casi evidenziati, riportavano positività per autoanticorpi GAD65 o erano affetti da DM-I.

Kelmenson et al. hanno riportato un caso di comparsa di DKA in una donna di 50 anni con DM-II trattata con canagliflozin. La marcata glicosuria presente nel soggetto, (Glicosuria >500mg/dL e chetonuria 80mg/dL), in assenza di iperglicemia, è stata evidenziata sia prima di iniziare la terapia anti-DKA con destrosio che dopo la sua interruzione [8].

Nello studio di Kohler et al, sono emersi solo 3 casi di DKA su 8.588 soggetti in studio, affetti da DM-II e in trattamento con empagliflozin (10 o 25mg). L'incidenza della DKA era rispettivamente pari a 0,12, 0,05 e 0,02/100 pazienti/anno rispettivamente per il placebo, empagliflozin 10mg ed empagliflozin 25mg. Due dei quali avevano un regime terapeutico di cosomministrazione SGLT2i e insulina. Uno dei tre soggetti, infine, manifestava infezione al livello del tratto urinario, quale fattore precipitante. Due soggetti, nonostante la comparsa di DKA, hanno continuato il trattamento con empagliflozin [14].

<b>Tabella 2. Studi clinici e Case Report presenti in letteratura</b>				
<b>Autori</b>	<b>Tipologia di studio</b>	<b>Soggetti con DKA</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Regime terapeutico</b>
<b>Benmoussa J.A. et al. [11]</b>	Case Report	N= 1	DM-II	Canagliflozin e Liraglutide
<b>Kelmenson D.A. et al [8]</b>	Case Report	N=1	DM-II	Canagliflozin
<b>Bader N. et al. [15]</b>	Case Report	N=1	DM-I	Canagliflozin USO OFF-LABEL
<b>Hine et al. [20]</b>	Case Report	N= 2	DM-II	Dapagliflozin
<b>Erondu et al [13]</b>	Revisione sistematica della letteratura	N= 12	DM-II	Canagliflozin 100mg e 300mg
<b>Kohler et al. [14]</b>	Revisione sistematica della letteratura	N=3	DM-II	Empagliflozin 10mg e 25mg

### **Avvertenze particolari**

Secondo la Nota emanata da AIFA [12-6] i clinici devono **trattare con maggiore cautela i pazienti con fattori di rischio per chetoacidosi** e informare i pazienti circa i fattori di rischio (bassa riserva di cellule che secernono insulina, condizioni che limitano l'assunzione di cibo o possono portare a grave disidratazione, improvvisa riduzione di insulina o aumentata richiesta di insulina dovuta a malattia, chirurgia o abuso di alcol). Inoltre il PRAC (Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza), nella stessa nota, *raccomanda di interrompere temporaneamente il trattamento con SGLT2i in pazienti ospedalizzati per procedure chirurgiche importanti o per gravi patologie [6].*

### **Conclusioni**

Gli inibitori della SGLT2i rappresentano nuova promettente classe di farmaci, sicura ed efficiente nella maggior parte dei pazienti con DM-II. Nonostante possano causare DKA, sia nei pazienti con DM-I che con DM-II, l'incidenza di tale evento avverso risulta essere ad oggi sconosciuta. Prima di iniziare il trattamento con SGLT2i devono essere considerati i fattori che, nell'anamnesi del paziente, possono predisporre a DKA (**Box 3**) ed evitarne così la comparsa. Una corretta informazione del paziente, circa segni e sintomi di DKA associati agli inibitori SGLT2, consentono, inoltre, di riconoscere e trattare correttamente l'evento avverso [19-21].

**Take Home Message**

- Gli inibitori della SGLT2 precipitano la DKA euglicemica sia nei soggetti con diagnosi di DM-I che in quelli con DM-II [15].
- Tutti i pazienti dovrebbero essere informati nel riconoscere i segni e i sintomi [Box1] della DKA associata all'uso di SGLT2i così da ridurre il tasso di mortalità e morbilità [15].
- La messa in atto di strategie preventive dovrebbe contribuire ad evitare il verificarsi di episodi di DKA associata a SGLT2i [8].
- In tutti i pazienti in trattamento con queste molecole che presentano segni o sintomi di DKA dovrebbe essere posto il sospetto ed indagata la presenza di DKA, specialmente in presenza di euglicemia [16].
- Nel caso di diagnosi di DKA, la terapia con SGLT2i dev'essere interrotta ed il clinico deve intraprendere il protocollo standard di trattamento della DKA [16] (Box2).

**Box 2. Strategia terapeutica della DKA euglicemica**

- **Idratazione** – La prima e più importante fase nel management iniziale del paziente con DKA consiste nella somministrazione di 1/1.5 L di soluzione isotonica (0,9% salina o Ringer Lattato) nella prima ora. Successive somministrazioni di liquidi devono essere commisurate allo stato del paziente (idratazione, elettroliti sierici, glucosio sierico, diuresi).

- **Insulina ev** dev'essere somministrata solo dopo aver determinato, accuratamente, i livelli sierici di potassio.

- **Potassio** - I livelli sierici di potassio devono essere accuratamente monitorati prima della somministrazione di insulina. In particolare l'insulina non dev'essere somministrata quando i livelli di potassio risultano compresi tra > 3 a 3.5 mEq/L. Inoltre quando i livelli di potassio risultano inferiori a <5mEq/L devono essere somministrati 20-40mEq/L di potassio ev. I livelli di potassio devono comunque essere monitorati ogni 2 ore mentre si somministra insulina [11].

- **Destrosio al 5%** ev al fine di prevenire una crisi ipoglicemica iatrogena.

**Box 3. Fattori di rischio per chetoacidosi**

- Bassa riserva di cellule beta pancreatiche funzionanti;
- condizioni che portano ad una limitata assunzione di cibo o grave disidratazione;
- riduzione di insulina;
- incremento del fabbisogno insulinico a causa di malattia acuta;
- intervento chirurgico;
- abuso di alcol [19-21].

**Bibliografia**

- [1]. Thawabi M., Studyvin S., Euglycemic diabetic ketoacidosis, a misleading presentation of diabetic ketoacidosis. *N Am J Med Sci.* 2015. 7: 291-294.
- [2]. Gosmanov A., Gosmanova E., Dillard-Cannon E., management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2014. 7: 2155-264.
- [3]. Wu J., Foote C., et al., Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016. 4: 411-419.
- [4]. Ogawa W., Sakaguchi K., Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J of Diabetic Investigation.* 2016. 7: 135-138.
- [5]. Fisher M., McKay G., *Essentials of SGLT2 Inhibitors in Diabetes.* Springer. 2016. 29-30.
- [6]. [Raccomandazione PRAC sul rischio di DKA euglicemica connessa all'uso di SGLT2i](#)
- [7]. [Nota sulla sicurezza emanata da Ema](#)
- [8]. Kelmenson D.A., Burr K., et al., Euglycemic diabetic ketoacidosis with prolonged glucosuria associated with the sodium glucose cotransporter 2 canagliflozin. *J Invest. Med. High.* 2017. 1-3.
- [9]. Monami M., Nreu B., et al., Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2017. 130: 53-60.
- [10]. Fadini G., Bonora B., Avogaro A., SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA adverse event reporting system. *Diabetologia.* 2017. 60: 1385-1389.
- [11]. Benmoussa J., Clarke M. et al., Euglycemic diabetic chetoacidosis: the clinical concern of SGLT2 inhibitors. *J. of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports.* 2016. 2: 17-19
- [12]. [Nota Informativa AIFA rischio di DKA durante il trattamento con SGLT2i](#)
- [13]. Erondy N., Desai M., et al., Diabetic ketoacidosis and related events in the canagliflozin type 2 diabetes clinical program. *Diabetes Care.* 2015. 38: 1680-1686.
- [14]. Kohler S.K., Salsali A., et al., Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2016. 38: 1299-1313.
- [15]. Bader N., Mirza L., Euglycemic diabetic ketoacidosis in a 27 years old female patient with type 1 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor canagliflozin. *Pak J Med Sci.* 2016. 32: 786-788.
- [16]. Goldenberg R.M. Berard L.D., et al., SGLT2 Inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016. 38: 2654-2664.
- [17]. Hine J, Paterson H, *et al.* SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 503–504.
- [18]. Tahir H., Wani A., *et al.* Euglycemic diabetic ketoacidosis and severe acute kidney injury secondary to off label use of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor in a type-1 diabetic patient. *J. Ayub Coll Abbottabad* 2015; 27: 923-924.
- [19]. [Raccomandazioni AIFA aggiornate SGLT2i](#)
- [20]. [Comunicazione EMA SGLT2i.](#)
- [21]. [Comunicato EMA SGLT2i \(Febbraio 2016\).](#)